Année 1975 N°

N° 101

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE - SAINT - LOUIS

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Christiane LEVELEUX

née le 6 Août 1948 à Domont (95)

Presentée et soutenue publiquement le 1975

LE 5 FLUORO-URACILE DANS LA

CHIMIOTHERAPIE DES CANCERS CUTANES

Président : Monsieur DEGOS , Professeur

Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

En témoignage de ma reconnaissance

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548106_0003

A Monsieur le Président.

A Monsieur le Professeur BELAICH.

A Mes Amis:

MT. BRAUD.
G. FERBACH.
A. LEVENDI.

A Jean-Paul.

-PLAN-

- INTRODUCTION.

- MODALITES D'ACTION DU 5 FU.

1) Pénétration cutanée et excrétion urinaire

1) résultats

2) conclusions

II Action du 5 FU.

A) Action superficielle

B) Action profonde

- les différents facteurs intervenant dans la pénétration du 5FU.

- concentration

- durée du traitement

- pansement

- surface épidermique

III Effets secondaires du 5FU.

A) effet photosensibilisant

B) réaction enflammatoire

C) réaction de contact

D) d'autres effets

IV Choix du produit.

- OBSERVATIONS CLINIQUES.

- Observations d'après 26 dossiers établis dans le Service du Professeur DEGOS.

-A propos de 6 observations rapportées par les auteurs.

- ANALYSE DES RESULTATS CLINIQUES.

1) Epithéliomas confirmés

A) épithéliomas baso-cellulaire

B) épithéliomas spino cellulaire

C) épithéliomatose multiple

II- Dermatoses précancéreuses

A) kératoses séniles et actiniques

B) Maladie de Bowen cutanée

C) Radiodermite

D) Kératoacauthome

III - Autres cas

A) Leucokératoses

B) métastases cutanées des cancers viscéraux

Résumé.

- ETUDE CRITIQUE.

1) Les effets du 5FU. déterminés par :

A) la concentration

B) la durée d'application

C) les pansements

D) la taille et la localisation de la tumeur

II - Effets secondaires et complications.

A) la réaction inflammatoire

B) la réaction de contact

C) la réaction photosensibilisante

D) autres effets secondaires

- TABLEAU.

- CONCLUSION.

- INTRODUCTION -

Parmi les ressources thérapeutiques dont dispose la dermatologie courante, face aux problèmes des épithéliomas cutanés, les cytostatiques locaux offrent de multiples possibilités.

En effet des expériences, tant humaines qu'animales, ont montré que l'application locale d'agents chimiothérapiques modifait considérablement l'évolution naturelle des tumeurs cutanées et des dermatoses pré-cancéreuses, (kératoses actiniques, séniles, maladie de Bowen, maladie de Paget). Parmi ceux-ci, le 5 fluoro-uracile, utilisé le plus souvent sous forme d'onguent, constitue une nouvelle modalité de traitement des cancers cutanés qui, en raison de leur étendue, de leur nombre ou de l'âge des patients, ne répondaient pas convenablement aux thérapeutiques administrées habituellement : chirurgie, électrodissection, électrocoagulation, cryothérapie par l'azote liquide. Citons encore la radiothérapie, dont les cicatrices séquellaires constituent parfois un inconvénient non négligeable, et surtout, qui est contre-indiquée en cas de lésions multiples ou de chevauchement de certaines lésions.

Klein, étudiant de manière exhaustive sur 36 patients, l'action de différents topiques locaux (actinonycine D, moutarde à l'azote, méthotrexate) sur des épithéliomas basocellulaires, a révélé une différence d'action significative en faveur du 5 FU.

Cependant il existerait des phénomènes synergétiques possibles entre agents chimiothérapiques adm nistrés localement (ex: MTX. et 5 FU, de même qu'entre le 5 FU. et les thérapeutiques immunitaires; mais l'étude de ces actions qui potenti aliseraient l'effet positif de chacun des produits considérés, n'est ancore qu'au stade expérimental.

Nous nous proposons donc d'étudier plus spécialement le 5 fluoro-uracile, en rappelant , tout d'abord; ses propriéts pharmacologiques et physiologiques.

- pénétration cutanée et excrétion urinaire
- mode d'action sur le processus tumoral
- effets secondaires.

Puis, nous détaillerons nos observations cliniques et celles de la littérature, relatives à son emploi.

De ces observations, nous tirerons des conclusions thérapeutiques et pratiques quant à l'utilisation de ce produit dans la chimiothérapie des cancers cutanés.

- MODALITES D'ACTION -

Des études expérimentales in vivo et in vitro, ont montré que le 5 FU., pyrimidine fluorée, intervient dans l'utilisation de la thymine par inhibition de la thymidilase synthétase; celle-ci est nécessaire à la méthylation de l'acide desoxyaridylique en acide kymidilique : la synthèse du DNA et du RNA, dans les systèmes bactériens et humoraux, se trouve ainsi perturbée et aurait pour conséquence, la mort de la cellule par le trouble métabolique ainsi crée. Cette activité inhibitrice jouerait plus particulièrement sur les cellules à multiplication rapide, et plus spécialement néoplasiques.

De ce mécanisme d'action découle directement l'intérêt thérapeutique : nous y reviendrons. Auparavant, il importe de rappeler queques notions pharmacologiques.

1) Pénétration cutanée et excrétion urinaire .

L'application cutanée du 5 FU. sous forme d'onguent, dans les kératoses actiniques, les épithéliomatoses multiples, les radiodermites, s'est révélée être un traitement très efficace. Les auteurs (Erlanger et coll.) se sont donc proposés d'étudier quantitativement l'absorption cutanée de ce produit, en peau saine d'une part, en peau lisée d'autre part.

Pour cela ils utilisèrent du 5 FU. en onguent à 5 % et marqué au C'4.

Ce composé radioactif a l'avantage d'être très largement excrété dans les urines.

L'expérience se déroule en deux temps :/

- Administration par voie IV. de 500 mg de 6'4 C5 FU. chez trois patients atteints de cancer généralisé à un stade avancé.

- Puis d'autre part, application cutanée, sous pansements occlusifs; de 6'4 C- 5 FU. en onguent à 5% sur peau saine et peau altérée(psoriasis, ulcère de jambe.)

1) Résultats.

La première expérience révéla que 60 à 97 % de la radioactivité injectée (5 FU + ses métabolises) était récupéré dans les urines, la fraction du composé excrété permettait ainsi de déterminer le taux d'absorption cutanée.

Il apparut alors qu'au cours de la deuxième expérience, la peau altérée avait absorbé des doses de 6'' C- 5 FU. 15 à 75 fois plus grandes que la peau normale et que, parallèlement, l'excrétion urinaire de la drogue était beaucoup plus importante (18 à 61 % contre 1,12 % lorsqu'il s'agit de peau saine, où la presque totalité du produit se retrouve au niveau des pansements.)

2) La Ière Conclusion découlant de ces observations est donc la suivante :

- l'absorption cutanée du 5 FU. est minime sur peau saine, mais

maximum sur une peau lésée quelque soit la nature de cette altération , y-a-t-il alors un seuil de toxicité qui puisse être atteint ?

Les mêmes auteurs ont montré que même si 100 % de la dose requise pour traiter de grandes surfaces lésées (200 cm2 soit 2,5 mg de 5 FU/kg chez un sujet de 60 kg) était absorbée, cette quantité ne suffisait pas à induire une toxicité systématique quelconque (gastrointestinale ou hémato poiétique)

- Par ailleurs, au cours de ces mêmes expériences , une deuxième observation a été faite;

Si le 5 FU onguent est maintenu en contact étroit avec la peau par un pansement occlusif, non seulement l'absorption se trouve augmentée, mais les réactions qui s'ensuivent sont, de multiples façons, semblables à celles que l'on peut observer après irradiation superficielle.

Ceci nous amène à étudier de manière plus complète les modalités d'action de ce topique local sur les processus tumoraux.

II) L'action du 5 Fluoro-uracile.

Cette étude se fera sur deux plans :

- d'une part l'action superficielle

- d'autre part l'action profonde mise en évidence par les découvertes histologiques.

En régle générale, le 5 FU. utilisé est à la concentration de 5 %, et se présente sous forme d'onguent, émulsion blanche, opaque, de consistance molle.

A) Action superficielle.

Nous avons vu précédemment que l'efficacité du 5 FU. se manifestait, au niveau des tissus altérés; Klein a même démontré que ce topique était à même d'objectiver un processus tumoral encore au stade " in situ "

(Marking Phenomen), cela même constitue un aspect de l'intérêt thérapeutique que présente ce produit.

Lorsque la lésion est déjà évidente, les modifications que l'on peut observer, sous traitement, sont les suivantes :

- dès la fin de la première semaine, apparaît un erythème, celui-ci s'accentue, atteint une phase en plateau avec possibilité de disquamation suintante.

- il apparaît ensuite une ulcération oedémateuse suivie de nécrose.

- la réaction atteint son maximum après quatre à six semaines d'application quotidienne de 5 FU. A ce stade la zone nécrotique, exposée à l'air, se recouvre d'une couche sèche en 1 à 2 jours, la guérison débute sous ce pansement naturel et est complète en 3 à 5 semaines. (on notera que l'épithélialisation de cette zone peut également être obtenue à l'aide de pommades aux corticoïdes ou Abpves)

Assez souvent persiste une légère pigmentation , quant à la cicatrice, sa qualité esthétique est généralement très bonne.

Le tissu de voisinage, peut-être le siège d'une inflammation non spécifique, mais pour certains auteurs, cette réaction du tissu sain est étroitement lié aux modalités thérapeutiques (pansements occlusifs ou non, en particulier). Plus intéressantes sont les observations histologiquesconfirmant l'efficacité du 5 FU.

B) Action profonde.

Des études ont été effectuées sur un certain nombre de patients porteurs de lésions malignes, avec métastase au niveau de la peau et du tissu sous-cutané, ceux-ci furent traitées par le 5 FU. onguent et les investigations faites dans ce domaine, aboutissent aux résultats suivants;

- Les antimitotiques peuvent supprimer la multiplication des cellules malignes, sans pour autant entraver celles des cellules normales, ceci s'accompagne d'une destruction du tissu, support des celuules tumorales, tandis qu'un nouveau tissu de ce genre (ou tissu de granulation)nécessaire à la formation de la cellule épidermique, se forme.

- si les épithéliomas résistent à des concentrations tissulaires relativement basses de 5 FU. administrée par voie générale, par contre, ils peuvent répondre parfaitement à la même drogue, lorsque celle-ci est employée localement, donc à des concentrations facilement plus fortes.

- enfin, l'utilisation du 5 FU. en topique, sur des néoplasmes pris à un stade précoce, permet d'entraver leur progression .

Les observations histologiques que nous rapportent les différents auteurs (Klostermann en particulier) sont toutes plus ou moins concordantes. Elles ont été faites à partir debiopsies effectuées avant pendant et après traitement au 5 FU. onguent à 5% , sous pansement occlusif, (résultats portant sur des épithéliomas baso-cellulaires superficiels et profonds, kératoses solaires).

Après huit jours de traitement, l'épiderme lésé subit un changement néciotique, formant une croûte fibrimoïde avec d'abondants débris nucléaires.

Au niveau du derme papillaire, les espaces entre les cellules sont progressivement dissociés, de haut en bas, par un oedème intercellulaire; avec infiltration d' hystixytes et de lymphocytes, tandis qu'apparaît un halo lumineux peri ucléaire. Les follicules préséhacés, sont préservés, entourés par cet infiltrat.

Après 10 jours de traitement au 5 FU.? la nécrose du derme est intense et l'infiltrat massif, il contient quelques cellules polynucléaires. A ce stade cet infiltrat est tel qu'il est impossible de reconnaître la structure tumo-

rale initiale, et le problème de l'action positive du topique utilisé, se pose de façon aigûe.

Les biopsies suivantes sont faites après arrêt du traitement.

Au bout de 8 jours, la nécrose du derme continue, accompagnée d'oedème qui dissocie toutes les structures, les cellules mêmes de l'infiltrat sont en picnose.

15 jours après; régénération de l'épiderme totale quelquefois un peu hypertropique. Le derme montre des capillaires dilatés, un infiltrat diffus d'hystiocytes et de lymphocytes persiste, bien que discret, même après 12 mois d'arrêt du 5 FU.

Les découvertes histologiques sont en accord avec l'évolution clinique, elles nous permettent d'autre part, de poser un certain nombre de constatations quant à la pénétration du 5 FU. .

On notera tout d'abord une action en profondeur très irrégulière : le processus tumoral pouvant persister dans les couches profondes alors que la guérison est totale dans les couches superficielles. Des examens à l'optique électronique, publiés récemment, confirmeraient ce point restrictif; d'après Eb ner ce serait précisément, les trois couches cellulaires superficielles, dans le cas d'un épithélioma basocellulaire, qui présenteraient des modifications indiscutables.

A côté de cela, dans bien des cas (notemment les K spinocellulaires, les basocellulaires nodulaires même par exemple) les complexes tumoraux restent virtuellement et complètement inchangés au point de vue morphologique, dans les zones proches de la superficie. Il pourrait alors s'agir d'une résistance vraie, plutôt que d'un défaut de pénétration .

Il est impossible de dire quelle quantité de 5 FU appliquée, pénètre

réellement dans la tumeur, est absorbée par les cellules néoplasiques, ni quelle quantité se trouve perdue lors des changements de pansements.

Dans cette chimiothérapie locale, il existerait, comme, dans la radiothérapie, (Ebner) une diminution constante de la concentration cytostatique tissulaire; jusqu'à une certaine limite, en deçà de laquelle la concentration, nécessaire à une destruction complète n'est plus atteinte.

Cette limite se situerait au niveau du corium mais quand l'envahissement tumoral se fait au delà de ce corium les cellules pathologiques sont lésées par le 5 FU., tout en restant capables de se diviser. Ce fait réduit les indications thérapeutiques de cette méthode ; seules les lésions superficielles, en seraient justiciables, la concentration optimum nécessaire y étant atteinte très rapidement. Sur les coupes, pratiquées au cours des différentes biopsies, la pénétration effectuée variait de 1/4 à 6 mm. (valeur maximum sur le cuir chevelu, minimum sur le tronc.)

D'autres facteurs entrent en cause dans cette pénétration .

- La concentration du 5 FU. onguent.

Les effets de la régression tumorale sont du même ordre avec des concentrations à 5% et à 20%, seules en dépendent l'intensité et l'étendue des réactions(plus marquées à 20 %)

- La durée du traitement .

Selon l'intensité réactionnelle, variable avec chaque individu, la thérapie est arrêtée en général au bout de 4 semaines.

Toutefois si l'on tient compte de l'argument précédent, à svoir l'action moindre en profondeur du 5 FU. par concentration cytostatique insuffisante, la prolongation du traitement au delà de ce temps standard, pourrait être justifiée (dans tous les cas où il ne s'agit pas d'épithéliomas superficiels). A cet effet l'examen histologique préalable est indispensable pour juger de l'indication thérapeutique convenable et de la durée de ce traitement.

- Le pansement.

qui sera occlusif. L'unanimité est faite sur l'augmentation du nombre de dissolutions tumorales grâce à cette méthode, nous y reviendrons.

- enfin, la surface épidermique en cause et la présence des annexes épidermiques des cheveux, des glandes sébacées et des glandes sudoripares selon leur présence ou leur abscence, on note des différences d'absorption entre la tumeur et les tissus du voisinage. Il a été mis en évidence, au niveau du tissu cutané du tronc, ou des extrémités proches du tronc, une pénétration du topique d'environ 2mm dans la zone tumorale et son tissu sain du voisinage. Nous avons rappelé, précédemment, que la concentration de 5 FU. en tissu néoplasique, chutait constemment avec la profondeur considérée, or sur une peau saine, cette pénétration serait accrue d'environ 1mm, ce chiffre correspond approximativement à la longueur moyenne d'un follicule pileux sébacé; mais on a également remarqué que cet effet positif était absent lorsque les annexes épidermiques avaient été détruites par le développement de la tumeur. (Gelbke)

Le problème thérapeutique du 5 FU. onguent est en grande partie lié à cette pénétration, elle-même dépendante d'un grand nombre de facteurs.

A partir de cela, l'évolution tumorale pourrait donc se faire de 3 manières différentes, selon les conditions initiales.

a) la tumeur disparaît complètement tant qu'elle reste localisée en surface.

b) ou bien elle ne fera que se modifier, comme on peut le voir macroscopiquement, si elle est d'une nature plus fortement modulaire.

c) enfin , une tumeur qui, dans son extension en profondeur, et en surface est caractérisée par une position intermédiaire entre les deux décrites précédemment, peut pénétrer jusqu'à un certain niveau et disparaître sous la couche saine, simulant ainsi la guérison. ("phénomène de submersion")

EFFETS SECONDAIRES DU 5 FU.

Les conséquences locales de l'application du topique 5 FU. onguent, sont assez bien codifiées, et rapportées par de nombreux auteurs. Ce sont celles qui permettent en outre, de juger de l'efficacité du traitement, et au demeurant, de limiter d'éventuelles complications.

Nous en étudions trois principaux:

- effet photosensibilisant
- réaction inflammatoire
- réaction de contact, beaucoup plus rare.

A) effet photosensibilisant.

Administré par voie générale, le 5 FU a une action photosensibilisante connue et, d'ailleurs, difficile à discerner d'une réaction inflammatoire intense, ou d'une réaction de contact.

Cet effet secondaire sera pallié, d'une manière générale par l'emploi de pansements occlusifs et la non exposition aux rayons solaires.

Mais pour d'autres auteurs, cette exposition ne pourrait au contraire que renforcer l'efficacité thérapeutique du 5 FU(Sams) lequel, se voit même conféré un effet photoprotecteur (Ippen); utilisé sous forme d'onguent, donc localement , dans le traitement des tumeurs cutanées cancéreuses et précancéreuses de la fac, il diminuerait le seuil de sensibilité à la lumière; de ce

fait il assurerait une protection contre l' érythème.

Divers tests avec des préparations variables du produit ont été faits et l'on s'est aperçu que ;

- l'onguent à 5% donnait un indice moyen de protection de 3 alors que la gelée à 5% en donnait un de 1,5.

- et que d'autre part, la durée d'exposition solaire, avant d'atteindre l'apparition d'un hâle, était doublée sur une peau traitée par le topique (5,6 contre 2,8.)

Ces constatations sont intéressantes à deux points de vue :

- l'onguent à 5% constituerait un agent photoprotecteur hautement efficace pour la peau humaine.

- d'autre part cet effet dépend lui-même des concentrations et de la base utilisées dans la préparation.

Si on localise l'effet photoprotecteur sur ou dans la couche cornée (stratum cornéum); la pénétration de la substance active jusqu'aux cellules de l'épiderme- nécessaire à l'action cytotoxique- n'a aucun rôle à jouer. Mais lorsqu'on admet le lieu d'activité du 5 FU., dans les cellules vivantes de l'épiderme, là où se produit la première réaction de la lumière, alors l'effet photoprotecteur et le champ d'action de la substance doivent être en relations étroites. (phénomène de compétition avec ladimexisation de la thymidine ou transposition avec la kératine). Cependant, un fait est certain à savoir: l'absence totale de corrélation entre l'effet protecteur et l'action cytotoxique.

B)Réaction inflammatoire.

Nous avons vu précédemment, les modifications histologiques entraînés parle 5 FU. onguent. La réaction enflammatoire n'en est que la traduction clinique, est constante, plus ou moins intense, et témoigne de l'activité

du traitement, c'est la réaction des tissus pathologiques (parfois apparemment sains) au topique, qui permet d'apprécier la localisation et l'étendue exacte des lésions.

chronologiquement, elle constitue le premier stade et se caractérise par ;

- un érythème avec :
- purit léger
- sensations douloureuses(cuisson brûlures) et s'observe dès la fin de la Iere semaine.

Puis surviennent, ulcération, (non synonyme d'efficacité totale), et nécrose, suivie d'un processus cicatriciel banal.

C) La réaction de contact.

ASSEZ rare, elle est l'origine de réactions eczématiformes parfois intenses, avec érythème, purit et douleurs locales.

Elle semblerait varier avec les constituants de l'excipient,(meilleure tolérance lorsque le 5 FU. est employé sous forme d'onguent). De toute manière, il faut garder cer effet secondaire présent à l(esprit, car il peut-être source d'une dermite de contact.

D) Autres effets.

- onychodistrophie : elle existerait quelquefois, dans les cas de traitement des tumeurs bénignes .
- conjonctivite: nous n'avons pas de rapport de cet effet secondaire quand les applications se font sur le visage et la région périorbitaire .
- Pigmentation. souvent résiduelle après l'arrêt du traitement, majorée s'il existait une dermatose antérieure, mais de toute manièrerégressant toujours comme lestélangiectasies . et atrophie cutanéequi sont réellement

minimes avec le 5 fluoro- uracile.

- Action bactéricide indéniable

- Effet mutagènes et cancérogènes locaux : non observés jusqu'à ce jour.

- Pas de toxicité secondaire générale (hématopoiétique ou gastro-intestinale).

Avant de commencer le rapport des observations cliniques, il convient d'étudier la meilleure forme d'utilisation du produit.

IV) CHOIX DU PRODUIT.

Des études sur les effets du support dans lequel est incorporé le 5 FU,. administré en topique local, ont été faites. Il a été démontré, qu'en utilisant des crèmes ou des onguents à 20% de 5 FU., le résultat final dépendait moins de la nature de la base que de l'importance de la réaction, une solution de 5 FUà 20 % en base propylène glycol est efficace dans la disparition des kératoses sclaires,à moins de,2%par contreun nombre significatif de lésions persiste.

Autre facteur déterminant le choix du produit ; la concentration.

A basse concentration (0, 005 %, 0,05 % de 5 FU) 50 % environ des tumeurs traitées disparaissent((il ne s'agit en général que de localisations superficielles).

Par ailleurs, s'il s'agit d'une concentration à 5% ou à 20%, 80% des résultats sont positifs, notons cependant qu'à 20%, la réaction est plus intense, avec cicatrisation plus importante.

Donc à la concentration de 5% , Le 5 FU,onguent a le maximum d'efficacité, pour des effets secondaires minimes.

L'effet optimal de cette concentration est encore majoré par l'utilisation des pansements occlusifs qui peuvent réduire la durée d'administration de quatre à deux semaines sans rien altérer du résultat final. (Rappelons que ces deux derniers points sont surtout valables pour les épithéliomas basocellulaires superficiels.)

- OBSERVATIONS CLINIQUES -

Observations des malades traités dans le Service du Professeur DEGOS.

Observation N° 1 : Mr. A.... Louis 79 ans.

Malade traité, il y a 50 ans, pour un lupus tuberculeuxau niveau des deux genouxet de la cuisse gauche, par irrodiotion et grattage. Guérison avec rémission.

En 1950, se produit une récidive, avec apparition au niveau de la cuisse, en plein centre du lupus, d'une ulcération qui reste stationnaire, de la taille d'une amende, ne saignant pas, mais indurée.

L'examen histologique d'une biopsie montre " un épithélioma spino-cellulaire ulcéré," .

Le malade est alors transféré en chirurgie pour ablation de tout le lupus et de l'épithélioma, au bistouri électrique, avec recoupe au bistouri ordinaire. et greffe immédiate.

Un traitement par Ri nifon est institué par ailleurs durant 7 mois, Monsieur A est revu à intervalles réguliers, de janvier 1955 à Septembre1959. Dans un premier temps, la greffe est en parfait état, sur le lupus tuberculeux du genou, irradié antérieurement, s'est développée une rodiodermite d'évolution stationnaire.

Dans un deuxième temps, on note quelques infiltrats lupoïdes, en

périphérie de la cicatrice de la cuisse et, au niveau du genou, une évolution du lupus et de la rodiodermite, que le malade ne veut pas faire opérer. (massage à la cortisone).

Monsieur A.... est revu en décembre 1970, avec, sur le genou gauche, une ulcération à bords déchiquetés.

L'histologie ne note " aucun signe de prolifération maligne de type spino-cellulaire, mais seulement une densification du collogène, qui serait en faveur de la radiodermite préexistante.

Traitement: A partir de janvier 1971, du 5FU. en pommade est appliqué 24 h sur 24, une fois par jour, sous pansement occusif.

A la fin de janvier 1971, on note la disparition de tous les éléments kératosiques du genou et la diminution nette de l'infiltration. Après 15 jours d'application, le malade peut plier facilement son genou. Le traitement est poursuivi sur le genou ainsi que sur la lésion de la cuisse sus-jacente, kératosique.

En février 1971, le 5 FU est arrêté car l'ulcération du genou est très désinfiltrée.

Au total : 28 applications de 5 FU ont été faites. En Mars 1971, on notait la régressionquasi-totale de la lésion de la cuisse et la cicatrisation presque complète de l'ulcération du genou.

Le malade n'a pas été revu depuis.

OBSERVATION N° 2 : Mr D ..... Maurice 78 ans.

Chez cet homme, on note une épithéliomatose multiple du visage.

- une lésion de l'oreille droite, sur base non infiltrée que la biopsie confirme comme étant un épithélioma malpighien spinocellulaire.

- Deux placards hératosiques de la région prétagienne gauche et

u pavillon de l'oreille gauche.

- Des lésions de kératose sur : lapointe du nez

le front

les tempes

le dos des mains

En mai 1970, on procéde . à l'électrocoagulation de la corne de 'oreille droite et d'un épitélioma baso-cellulaire préauriculaire gauche. Il persiste des kératoses multiples au niveau des régions préauriculaires, temporales, frontales, sous orbitaire gauche, nasales.

Traitement: par le 5fu: une application chaque soir sur les kératoses

le jour : Betneval en crème, sur le visage.

Après une application, on note:

- une rougeur du visage

- une persistance des lésions kératosiques dans le surplis de l'oreille avec suppuration croûteuse préauriculaire gauche.

Par ailleurs, il existe une kératose de la main droite (2 cmX 1,5cm)

On continue le traitement au 5 FU, 1 soir sur 2.

En juin 1970 : la guérison est constatée cliniquement

En septembre 1970 : la guérison persiste au niveau du visage et des oreilles.

Par ailleurs sur la face dorsale de la main gauche, existe une petite récidive kératosique, ainsi que sur la main droite.

Le même traitement est instauré pour un mois, sur ces 2 zones.

Le malade n'a pas été revu depuis.

Observations N° 3 Mme R... Louise 76 ans.

Il s'agit ici d'une épithéliomatose multiple du visage, évoluant

depuis 10 ans, traitée par radiothérapie il y a 5 ans, avec rémission plus ou moins complète.

Actuellement lors de la 1ère consultation, en janvier 1971, les lésions se situent ainsi:

- une dans la région, angulo, maxillaire gauche
- 6 lésions périauriculaires gauche
- 7 lésions périauriculaires droite
- 3 lésions surle front, à la limite du cuir chevelu.
- 1 sur l'aile droite du nez
- 2 sur l''aile gauche du nez.

Autotal, 21 éléments croûteux, bruns et blancs, surèlevés, de 3 à 9 mm de diamètre, entourés d'un halo érythémateux très purigineux.

Cette maladie présente par ailleurs:

- des manifestations d'insuffisance cardiaque
- des antécédents de RAA.

C'est pourquoi, on institue une chimiothérapie locale au 5 FU en février 1971.

L'amélioration est relative, une asthénie importante avecleucopémie à 3500 G. blancs apparaît bientôt.

La malade est reprise par sa famille.

Cn ne sait quelle part attribuer au 5 FU dans cette évolution secondaire.

Observations N° 4. Mme D....Juliette 70 ans.

Cette malade peésente :

Une lésion du versant gauche du nezet de la région sous mclaire gauche, sous la forme d'une tache érythémato squameuse, sans bordure

suspecte, évoluant depuis 1 an environ, avec une extension récente.

Un prélèvement est effectué sur la lésion nasale et la biopsie est faite à deux niveaux (supérieur et inférieur) confirmant une kératose pérépithéliomateuse.

Traitement : 5 FU 2 fois / j sous pansement occlusif. Après 8 jours de traitement, on constate une nette amélioration.

A la 20 ème application, le malade éprouve une sensation assez vive de brûlure, avec érythème très localisé, la pommade au 5 FU est arrêtée et remplacée par l' application d'une crème corticoïde.

Un mois après : guérison clinique.

Au total: le traitement par le 5 FU n'aura duré que 13 jours, soit 26 applications; le malade ayant présenté une réaction inflammatoire assez intense.

Observation N° 5 : Mr M.....Pierre 66 ans.

Ce malade, qui consulte pour la 1ère fois en janvier 1971, est suivi à l'hopital Ambroise Paré, depuis 1 an, pour kératoses prépithéliomateuses d'origine vraisemblablement solaire. (séjour de 28 ans en Cubangui charé)

Les lésions se répartissent comme suit:

- une maladie de Bowen déjà tranformée en épithélioma envahissant de type spino cellulaire au niveau du pavillon auriculaire gauche.

- un épithélioma baso cellulaire de type massif sur la région rétro auriculaire gauche, préauriculaire droite,

- des lésions kératosiques sur le dos des mains et les avant-bras.

L'histologie est congirmative pour ces lésions.

Les petites kératoses ont été traitées efficacement par neige carbonique, à six ou sept reprises, mais avec un succès moindre pour les kératoses importantes qui, lors des dernières applications, saignent au contact.

En février 1971, on décide de la conduite thérapeutique suivante:

5 FU sur les kératoses mais le malade développe une réaction allergique qui entraîne l'interruption du traitement.

traitement chirurgical pour l'oreille gauche.

Radiothérapie pour l'épithélioma basocellulaire du visage,(rétroauriculaire gauche, préauriculaire droit.)

Electrocoagulation des deux petits épithéliomas basocellulaires du front et de la région préauriculaire droite.

En novembre 1971:

On a de multiples récidives au niveau du dos de la main et de l'avant bras gauche.

L'histologie de la biopsie faite à ce niveau confirme un épithélioma baso cellulaire nodulaire..

L'électrocoagulation de celui-ci est faite en décembre 1971.

Observations N° 6 : Mr J....Pierre 1903 67 ans.

Le malade présente une kératose du cuir chevelu avec lésion érythémato vésiculeuse du front,non améliorée par le Cidermex.

Traitement au 5 FU pendant I5 jours en application quotidiennes.

Trois semaines après le début des soins apparaît une ulcération caustique au niveau de l'application du topique.

On conseille un nettoyage à l'hexomédrine solution, suivie d'une application de pommade plastenan néomycine.

9 mois après , la guérison clinique persiste, avec une cicatrisation excellente.

Il apparaît alors, des lésions érythémato squémeuses dans les règions : prétragiennes gauche

régions : prétragiennes droite

sous auriculaire gauche

On prescrit de nouveau la pommade 5 FU(1 tube)

Le malade n'a pas été revu depuis.

Observations N° 7 : Mr R.... André 54 ans.

Ce malade, ancien vinificateur à Oran, ayant manipulé du vin et de l'arsenic, consulte en décembre 1970, pour des lésions d'aspect psoriasiforme qui revêtent la topographie suivante :

Au niveau du flanc droit ; lésions apparues pour la 1ère fois il y a 8 ans, d'aspect érythémato squameux, au départ, puis il y a évolution, cinq ans plus tard, pour aboutir à une lésion d'aspect croûteux, circiné à centre déprimé.

L'histologie: révèle une " maladie de Bowen "

au niveau du genou gauche

- dos
- creux poplité
- creux axillaire

existent les mêmes lésions stables

L'histologie note un " épithélioma intraépithélial type maladie de Bowen"

Au niveau du flanc gauche, lésion identique datant d'un an, d'extension récente, dont l'aspect bowénien est confirmé par l'histologie.

enfin association, au niveau des paumes, de nombreuses lésions kératosiques.

Traitement en janvier 1971.

- Electrocoagulation du Bowen du tronc (flanc droit)
- 5 FU en pommade sous pansement occlusif pendant 24 h pour les lésions de:

- l'aisselle gauche

- le flanc gauche

- les trois plaques du genou gauche

= 5 FU simple (pansement " ouvert") pour les kératoses multiples.

Après 8 jours de traitement, on constate une légère eczématisation des lésions traitées sous pansement occlusif.

Après un mois de traitement (mars 71) on constate la disparition de toutes les lésions kératosiques des mains.

La disparition du Bowen de l'aisselle gauche et du thorax gauche

La quasi disparition du Bowen du genou gauche

Au total, excellent résultat clinique, avec une cicatrisation en bonne voie.

Le 5 FU, ici, s'est donc montré particulièrement efficace.

Observation n° 8 Mme R.... Yvonne 68 ans.

Il s'agit ici d'un Bowen, évoluant depuis 15 ans, situé sur la joue droite, en avant de la branche montante du maxillaire inférieur, d'une surface de 5X3 cm.

La malade est mise au 5 FU, en applications locales, le 16 juin. Le 3 juillet, ayant reçu une quinzaine d'applications, on constate une amélioration , avec début de cicatrisation par les bords.

Le 5FU est arrêté.

A la visite 3 semaines plus tard, la malade va très bien. La cicatrisation est excellente.

Observation N° 9 Mr M.... Pierre 73 ans.

Chez ce malade il existe depuis 4 ou 5 ans de nombreuses kératoses

du front et du nez (trois éléments principaux + I élément un peu croûteux de la queue du sourcil droit)

Devant les récidives, après traitement à la neige carbonique ou l'électrocoagulation, on décide d'appliquer, en mai 1971, du 5 FU, Ijour sur 2, 3 fois par jour associé du Betneval (crème) tous les jours, après nettoyage des lésions.

Huit jours après le début du traitement, le malade doit arrêter le 5 FU, malgré une action positive de départ sur les kératoses frontales, il apparaît en effet, à ce niveau, des érosions sanglantes avec petites hémorragies sur la kératose du nez, qui est alors électrocoagulée. On poursuit néanmoins le 5FU sur la tempe droite, à raison de 2 applications quotidiennes.

A la 6ème application, toutes les lésions sont planes érythémateuses et non squameuses. La cicatrice d'électrocoagulation est excellente.

On arrête le 5FU en février 1969.

Ière récidive: 9 mois après, sous forme de lésions kératosiques avec rougeur et télangiectasies sur les parties gauches et médiane du front.

Reprise du 5FU, 1 Jour sur 3, pendant 15 jours.

2ème récidive: un an après.

Devant l'échec de la chimiothérapie locale au 5 FU, on traite par l'azote liquide; en avril 1971, amélioration nette pendant 8 mois, puis apparaissent de nouvelles lésions dyskératosiques, qui font opter pour l'électrocoagulation .

Observation N° 10: Mr M.... Henri 53 ans.

Suspicion de maladie de Bowen, chez ce malade qui présente depuis 2ans et demi, un état dyskératosique sous forme de plaques érythémateuses discoïdes rouges, squameuses, disséminées sur le dos, la poitrine et le bras:

Mais la biopsie, complétée par l'histologie indique alors:

- au niveau du dos: un épithélioma baso- pagétoïde
- au niveau de l'avant bras: un épithélioma baso cellulaire

De plus, en octobre 1971, on note, l'apparition d'éléments identiques au niveau du cou.

Traitement.

Radiothérapie : sur les éléments latéraux du cou

sur un élément médian de la région lombaire

Electrocoagulation : des éléments latéraux gauche du cou

sur la partie lombaire latéral gauche

Sur le reste des lésions, on essaie du 5FU en pommade à 5%, tous les jours, pendant 15 jours, sous Blederm. Mais l'effet est à peu près nul et le malade développe une réaction allergique (eczéma, sans doute occasionné par une macération des pansements, qui sont appliqués 24 h sur 24.)

On applique une pommade dermocorticoïde, puis on reprend le 5FU sous pansement occlusif, mais, avec nettoyage soigneux des tissus nécrosés et macérés, entre chaque application.

Deux mois après, (soit entre 50 et 60 applications) il y a une bonne évolution des lésions antérieures du dos, la guérison histologique et clinique est constatée en janvier 73.

1ère récidive en mars 73, avec apparition de nouveaux éléments, dans la région : sous mammellonnaire droite.

- de l'épaule gauche
- temporale gauche

On instaure un nouveau traitement par le 5FU. La guérison est constatée en décembre.

2ème récidive, en avril 1974, au niveau du milieu du dos, on applique de nouveau pendant 3 semaines, le 5 fusous pansement occlusif.

En juin 74, arrêt de tout traitement, il n'existe aucun signe d'activité sur l'ensemble des territoires traités.

Observation N° II. Mr R.... André 43 ans.

Ce malade consulte pour la 1ère fois, en novembre 1966, pour un épithélioma baso cellulaire multiple du sein droit et du dos. Après électrocoagulation puis récidive, la lésion se présente comme un épithélioma baso cellulaire superficiel partiellement pagétoïde.

Traitement. 5 FU, sur les lésions du dos, le jour sous pansement occlusif, (occluderm + microporé) tous les deux jours, puis tous les jours après la 6ème application, (la nuit application de crème Betnéval néomycine, après nettoage soigneux)

A la 26 ème application, le résultat est excellent sur la majorité des lésions qui sont ulcérées et détergées. On commence alors à traiter de la même façon l'épithélioma du sein droit(5fu sous occlusif pendant 12 h)

On arrête le cytostatique à la 31 ème application car la cicatrisation est en bonne voie. 3 mois de traitement auront été nécessaires.

Une récidive se produit 2 mois après, au niveau du sein droit, reprise alors du 5 FU, pendant 3 semaines, amenant la guérison clinique et histologique ("simple image de chéloïde dermique")

Des récidives multiples ont lieu de février 1970, à mars 1973, au même endroit, la régression est transitoire, sous 5FU, mais le malade développe secondairement des réactions de contact. On arrête alors la chimiothérapie.

La biopsie suivie d'un contrôle histologique, en août 73, au niveau

d'une lésion périmammelonnaire droite persistante, confirme l'envahissement par une masse épithéliomateuse dans les dermes superficiels, moyen et profond.

Devant l'échec du 5 FU, après une nouvelle récidive en septembre 1973, on a recours à l'exérèse large de toute la glande mammaire et de la zone dépigmentée en pourtour de l'ulcération.

Observations N° 12. Mr T.... Bernard 50 ans.

Il s'agit de lésions de kératose actinique qui siègent sur :

les mains et le dos

le visage

la face antérieure du pavillon de l'oreille droite

traitées en janvier 1972, par deux séances de neige carbonique, sans grand résultat.

Le malade est en mauvais état général.

Après examen hématologique (NFS, taux plaquettaire).

le malde est mis au 5 FU, application le soir sous pansement occlusif, le jour Betnéval en crème.

En avril : les lésions de l'oreille ont disparu, celles des mains vont mieux. On continue le traitement jusqu'en juin car à ce moment, la réaction au niveau des mains est très intense, l'ulcération ne cicatrise pas, on arrête le 5FU et des corticoïdes locaux sont utilisés.

En octobre 72, l'amélioration des lésions est très nette, on conseille au malade de ne mettre du 5 FU que si nécessaire.

Observations N° 13. Mr V... Pierre 71 ans.

Le malade présente au niveau du gland une balanite pseudo épithé-

liomateuse kératosique et nécrosée évoluant depuis 1964, avec majoration des lésions en septembre 1970.

L'histologie note :" hyperplasie épithéliale bénigme sans aucune anomalie nucléo cytoplasmique."

Traitement; Il y a plusieurs possibilités thérapeutiques :

- endocrinéthérapie
- électrocoagulation
- ou antimitotiques

Tenant compte de l'état général du malade, la préférence est donnée au 5FU, deux récidives s'étant produites, non régressives, sous podophylline colchicine pendant un mois.

Le 5FU est donc appliqué 1 jour sur 2, pendant 3 Heures, il est dosé à C,5%.

Après 17 semaines de traitement, l'amélioration est très nette, seul persiste un petit état leucokératosique périméatique, et quelques érosions dues au 5 FU. Celui-ci est appliqué alors 2 fois par semaine pendant 4 heures, les cinq autres jours, on emploie la crème Betneval néomycine, 2 fois par jour.

Le traitement est donc relativement long, mais avec d'assez bons résultats.

Observations N° 14: Mme S... Carmen.

Il s'agit d'une malade de 45 ans présentant:

- un élément au milieu du front un peu kératosique
- un élément temporal droit

dont l'histologie est celle " d'un épithélioma baso cellulaire avec

prolifération épithéliomateuse dans les dermes, superficiels, moyen et de nombreux aspects pseudo glandulaires.

On évoque un mécanisme d'origine solaire chez cette malade qui a séjourné quinze ans aux colonies.

Traitement : 5 FU sous occlusif , la nuit

et Betneval néomycine en crème, le jour

Après 15 jours, aucune amélioration n'est sensible.

La malade n'a pas été revue. Mais ici, la localisation de l'épithélioma, et son extension en profondeur n'ont pas permis une action thérapeutique efficace du 5FU.

Observations N° 15: Mr F.... Toussaint 68 ans.

Ce malade souffre depuis 30 ans environ d'une syringomyélie , irradiée il y a dix ans par trente séances de rayons, au niveau dorsal, on notera par ailleurs la pose d'un pacé maker il y a 2 ans.

Les lésions qu'il présente actuellement sont ainsi réparties :

1) au niveau cervical.

une zone de radiodermite centrée apr un élément croûteux de type basopagétoïde.

2) Tout le long du rachis, des plaques érythémato crouteuses saignantes au grattage.

3) Au niveau du rachis lombaire, deux éléments tumoraux, dont la biopsie et l'examen histologique révèle une image d'épithélioma baso cellulaire pseudo glandulaire, vraisemblablement développé sur une tumeur fibro épithéliale de Pinkus non dégénérée avec envahissement du derme superficiel moyen et profond".

Toute cette zone d'atteinte cutanée a donc été irradiée à diverses

reprises.

Traitement.- Excision des 2 tumeurs lombaixes

- d'une lésion de l'épaule qui se révèle être histologiquement " un épithélioma baso cellulaire cylindromateux"

- d'un élément sus-claviculaire, le reste, c'est à dire, rachis et cou, sont traités par le 5 FU local (application pendant 12 h d'affilée) sous occlusion.

Après un mois de traitement, on note une amélioration très nette, les lésions du dos ont presque toutes disparues, remplacées par une petite ulcération, il ne reste que 5 éléments pigmentés sur les 22 initiaux.

A la sortie du malade, la guérison clinique du dos est manifeste, seulepersiste la radiodermite du cou, ulcérée, avec plusieurs épithéliomas baso cellulaires, en périphérie.

L'histologie faite à ce niveau note: "pas d'image histologique spécifique, le derme moyen est indemme, le derme superficiel est le siège d'une hyperkératose ortho et parakératosique, d'une hypercanthose et hyperpapillomatose".

L'intervention chirurgicale, pourtant d'indication majeure ici, est rejetée devant l'état général du malade (syringomyélie et pace maker à changer) pourtant le caractère non dégénéré actuel de la lésion, n'est peut-être qu'un aspect momentané de l'évolution.

Donc le 5 FU s'est révélé très efficace pour les épithéliomas baso cellulaire du dos, mais d'effet pratiquement nul sur la radiodermite du cou.

Observations N° 16. Mr C.... Max Louis 45 ans.

Ce sont ici des lésions d'épithéliomatote multiple du dos évoluant depuis 16 ans chez un homme ayant séjourné 13 ans en pays tropicaux.

Elles ont un aspect d'épithélioma baso cellulaire tatoué et se situent sur:

le dos de la main gauche, (environ 4 lésions)

Il existe par ailleurs de nombreux éphélides du dos (6) et du membre supérieur droit.

L'histologie montre l'épithélioma baso cellulaire pagétoïde.

Traitement : 5 FU;(commencé en sptembre 1970) sous pansement occlusif de 12 H pendant 15 jours.

Au terme de 32 jours d'application, on note une action thérapeutique positive, tous les éléments traités sont normalement ulcérés, seul existe un léger purit, sans eczématisation/. On arrête le 5FU.

Au niveau du dos, (sur les 7 lésions traitées: 6 initiales donc objectivation d'1 par le 5FU), les cicatrices sont souples.

L'histologie de contrôleconfirme, au niveau paravertébral gauche,

" abscence d'image histologique spécifique"

2 mois après, aucune récidive n'existait.

Observations n°17. Mr P....Maurice 62 ans.

Ce malade consulte de nouveau en septembre 1971, pour récidive de trois nouveaux éléments, après traitement positif au 5FU, en janvier 1971, d'une durée de 4mois.

Le siège des lésions est lombaire; dans un semis de verrues séborrhiiques apparaissent des tumeurs d'aspect fibroépiphiliomateux de Penkers.

Il existe par ailleurs des kératoses multiples de la région abdominale.

Histologie 3 prélèvements sont faits correspondant à 3 parties différentes d'une même lésion lombaire.

- sur le prélèvement gauche: tumeur fibro épithuliale de Pinkus

- sur le prélèvement médian : épithélioma baso pagétoïde

- sur le prélèvement droit : tumeur fibro épithéliale de Pinkus (stromatris cellulaire).

Traitement. Après 2 épisodes eczématiformes sur la partie supérieure du dos et l'abdomen on utilise le 5 FU au niveau de l'épithéliomatose du dos.

Les applications sont quotidiennes pendant 15 jours sous pansement occlusif (Blanderm)

Au bout de 3 semaines de traitement, l'intolérance est très marquée , elle impose l'arrêt du topique (eczéma très intense) un traitement antihistaminique le remplace.

Devant l'échec de la chimiothérapie locale, on opte pour l'électrocoagulation des lésions, plutôt que la radiothérapie, car celles-ci sont superficielles et bien limitées.

6 mois après l'état restait bon.

Observations N° 18 : Mr A.....José 60 ans.

Depuis cinq ans, ce malade est traité pour kératoses et épithélioma baso cellulaire du visage, ayant nécessité une électrocoagulation dont il persiste actuellement des cicatrices.

Les lésions siègent sur: les régions molaires

la région préauriculaire gauche

l'angle interne de l'oeil droit.

En juin 1972, ce malade est mis au 5FU pommade en applications quotidiennes.

A la 7ème application, le traitement est espacé, mr A ...semblant mal supporté le contact du topique (sensation de brûlures).

A la 7ème semaine de traitement, on constate une bonne ébauche de cicatrisation des lésions.

Observations N°19. Mme R... Yvonne.

La biopsie suivie de contrôle histologique, montre ici un bowen siègeant sur le dos de la main.

Traitement par 5FU, 2 fois par jour, le matin et vers 16h, sous compresse et micropore.

Le soir, après nettoyage soigneux, application de locacortène.

Cette malade réduit d'elle même les durées d'application du 5FU, l'efficacité se fait attendre et Mme R.. perdant patience, on propose une électrocoagulationdes lésions.

Il y a donc eu, en tout, une vingtaine d'applications sans que l'on puisse augurer du résultat final.

Observations N° 20.Mr C...Francis 74 ans.

Il existe: sur la joue droite, dans la région angulo maxillaire, une plaque formée de 2 types de lésions: érythémato squameuses et ulcéreuses.

au niveau de l'oreille droite, une lésion érythémato squameuse atteignant la moitié du bord supérieur et s'étendant sur la face interne.

L'histologie confirme: "Morbus Bowen" pour la plaque érythémato-squameuse de la joue

Suspicion de maladie de Bowen sur l'ulcération de la joue

- Cancer de Bowen sur l'oreille

Traitement. Radicthérapie pour les 2 lésions de la joue(950) 5FU sur pavillon oreille .

14 jours après le début du traitement on note une érosion importante sur le pavillon auriculaire droit. Le 5Fu est arrêté pendant 8 jours, à ce terme l'épidermisation est en cours, 2 mois plus tard la cicatrisation est parfaite; seule persiste une petite région érythémato squameuse pour laquelle on essaie de nouveau, et avec succès, le 5 FU.

Observations N° 21. : Mr G...Jules 75 ans.

En novembre 1969 est pratiquée une biopsie suivie d'analyse histologique sur une kératose réticulo nodulaire, suspecte de dégénérescence spinocellulaire siègeant :

- sur la paupière inférieure gauche
- sur le visage
- sur la face postèrieure de l'oreille gauche (cicatrice d'épithélioma spinocellulaire irradié en 1963)
- sur la région sous palpébiale gauche

Il s'agit en fait d'un Bowen.

Traitement : par 5 FU, 1 jour sur 2, pendant 15 jours. On note une amélioration très nette des lésions croûteuses du visage et de l'oreille, le 5 FU est prolongé.

A la 15ème application, on note un aspect érythémateux croûteux de la région sous orbitaire.

D'après le malade, après une amélioration pendant 2 jours, il y aurait eu une aggravation secondaire avec ulcération sous palpébrale gauche.

Le 5FU est arrêté temporairement en décembre 1969, puis repris

nais à la fréquence d'une fois par jour. Devant la persistance de l'ulcération ous oculaire gauche, on refait en septembre 1970, une biopsie qui confirme a dégénérescence, au niveau de la lésion palpébiale inférieure, et rétroauri-culairegauche

du Bowen en épithélioma mapghien spino-cellulaire dyskératosique(confir-nant ainsi l'échec du 5FU.)

Observations N° 22 Mme R...Marie 79 ans.

Cette femme a des antécédents d'épithélioma spino-cellulaire du front traité chirurgicalement en 1965. En Mai 1969, se produit une récidive sous forme d'une kératose en voie de transformation épithéliomateuse, sur le front et les tempes.

La malade est mise au 5FU en pommade, 3fois par jour, (la nuit crème Betneval) pendant 11 jours soit 33 applications.

Le résultat est excellent sur les kératoses du front.

Le 5FU est arrêté, car la malade présente un état de fragilité cutanée qui ne permet pas de poursuivre plus longtemps. Une petite kératose croûteuse, persistant à l'oreille droite est électrocoagulée.

Observations N°23. Mr E...Paul 77 ans.

Ce malade consulte en janvier 1972 pour:

- des lésionsérythémateuses du dos des doigts (engelures)
- une kératose du visage (front + cuir chevelu)

Celle-ci régresse presque totalement au bout de 15 jours de 5FU, appliquée sous pansement occlusif pendant la nuit et relayé, après nettoyage des lésions; par la crème Betneval néomycine, le jour.

Le malade n'a pas été revu mais la guérison est probable.

Cbservations n°24 : Mme S.....Catherine 62 ans.

Chez cette femme de 62 ans, pratiquant les travaux des champs durant l'été, au soleil existent depuis 2ans :

- une épithéliomatose de la face
- une épithélioma baso cellulaire du nez, confirmé par l'histologie.

Traitement. -Radiothérapie de la pointe du nez
- du sillon nasogénien
- de la région sous commissurale droite

5 FU sur les kératoses du visage en applications nocturnes pendant 12H, le jour crème Betneval néomycine.

Après quinze jours de ce traitement, les lésions étaient en bonne voie de cicatrisation.

Cbservations N° 25. Mr M.... Camille 64 ans.

Ce malade très souvent exposé au soleil, présente :

- des kératoses préepithéliomateuses du cuir chevelu
- une lésion de la région sus sternale qui se révèle être histologiquement un épithélioma baso cellulaire sclérodermiforme, elle est irradiée.

Traitement par 5FU sur les kératoses sous occlusyl pendant 12 h chaque nuit

le jour, crème Betneval néomycine

Au total, 30 applications ont été faites.

Le résultat est excellent, avec disparition de toutes les kératoses, On ne constate qu'un érythème résiduel.

Une récidive un mois plus tard, de trois éléments sur le cuir chevelu amène la reprise du 5FU.

Le malade n'a pas été revu depuis.

Observations N° 26: Mr D 62 ans

Cette malade est adressée pour un épithéliomatose baso cellulaire multiple siègeant sur :

- larégion molaire gauche
- l'angle interne de l'oeil droit
- la joue droite
- l'épaule gauche

L'histologie faite au niveau de la pommette et de l'épaule gauche confirme le diagnostic d'épithélioma baso cellulaire.

Traitement par 5 FU en onguent 2 fois par jour

Après un mois il y a une amélioration notable de toutes les lésions.

Observations d'intérêt particulier, rapportées par les auteurs(Grunder et LEYH)

Premier cas: MR X 80 ans.

présentant un carcinome épidermoïde de la tempe droite et une radiodermite sévère. Le carcinome avait étéexcisé et irradié, Quand il récidiva cinq ans plus tard. En mai 1969, six mois après, le patient présentait une zône plate suintante, ulcéré sur la tempe droite. Il est alors traité par le 5 fluoro uracile onguent à 5%. Une escarrese forme et tombe. En septembre, apparaît une petite ulcération dans une zone non traitée, au bord supèrieur de l'escarre, celle-ci continue à se développer et une biopsie faite en février; révèle un carcinome épidermoïde. Cette nouvelle lésion est traitée avec du 5 FU à 20% pendant 2 mois. En octobre la guérison était presqne complète sauf pour une petite zone encore granuleuse. Les biopsies faites sur cette lésion se révèlèrent négatives et la guérison totale observée en 2 mois.

Deuxième cas Mr D... 85 Ans.

Ce malade, jardinier de son métier, présente depuis 14 ans,

des kératoses multiples séniles et actiniques, sur les parties du visage exposées à la lumière, ainsi que sur le dos des mains, avec mutation partielle en cancer spinocellulaire. Ces lésions ont déjà été traitées de différentes façons : radiothérapie, excesion chirurgicale.

Le diagnostic clinique posé est le suivant:

- au niveau de la joue droit, cancer spino cellulaire
- sur les tempes et le dos des mains, kératoses séniles et actiniques.

La confirmation est faite par l'histologie.

L'indication d'un traitement par le 5 FU est posée devant:

- la multiplicité des lésions
- la radicthérapie antérieure
- l'état général du malade (insuffisance cardiaque)

Le traitement est poursuivi pendant 4 semaines, application une fois par jour, sur plusieurs jours, de 5 FU onguent à 5% sous pansement occlusif.

Après le traitement, on observe une épithélialisation partielle du cancer spiro cellulaire, et la poursuite de la guérison, des kératoses séniles, un érythème résiduel, hyperpigmenté, est constaté.

La biopsie contrôle : montre la persistance au niveau de la tumeur ulcérée, de complexes cellulaires vacuoliques avec noyaux en picnose, mais aucune cellule typiquement néoplasique ne peut-être retrouvée.

troisième cas Mme L..., 91 ans.

Ménagère; Depuis plusieurs années, sur la jambe inférieure droite, cette malade présente un érythème brun jaunâtre, augmentant progressivement de taille, ulcéré, séreux et suintant.

Le diagnostic clinique est celui d'une maladie de Bowen

Le diagnostic histologique confirme cette affection avec " apparition de cancer spirocellulaire dans les couches cellulaires superficielles".

L'indication au traitement par le 5 FU est posé devant :

l'âge avancé du sujet

l'état général (insuffisance cardiaque)

Le traitement est poursuivi pendant 6 semaines pommade au 5FU à 5%, sous pansement occlusif, appliquée une fois par jour.

Après le traitement: l'épithélialisation est progressive, il existe un érythème résiduel brun pâle.

La biopsiecontrôle note une Hyperplasie épidermiqueavec fibrose du corium à certains endroits, infiltrations de cellules rondes périvasales mais guérison histologique vraisemblable.

4 èmè Cas Mr B... 89 ans.

Employé des Postes. Il présente un nodule sur la tempe gauche, s'agrandissant progressivement, il y avait eu guérison un an auparavant, à la suite d'une radiothérapie, puis récidive récente, sous forme d'une ulcération, petite, recouverte d'une croûte. En outre existe un épithélioma basocellulaire nodulaire sous l'oeil gauche, enlevé entre temps chirurgicalement.

Le diagnostic clinique est celui d'un ulcus rodens

l'examen histologique n'a pas été fait.

L'indication à la chimiothérapie locale est posée devant la radiothérapie antérieure.

Le traitement est local, au 5FU à 5%, pendant 4 semaines sous pansement occlusif.

Après ce traitement : l'épithélialisation est complète sous pommade antibiotique puis à nouveau on constate la formation d'un nodule baso-cellulaire

de 3 à 4 fois la taille d'une tête d'épingle.

La biopsie contrôle montre la persistance de foyers tumoraux: l'excision est prévue.

5ème Cas Mr K...50 ans.

employé, depuis un an et demi, il présente sur la région thoracique gauche, un épithélioma baso cellulaire grossissant insensiblement, se composant de nodules isolés de forme perlée.

Le diagnostic clinique est celui d'un épithélioma pagétoïde de Darier

Le diagnostic histologique en apporte la confirmation.

L'indication au traitement par le 5FU onguent se fait devant la localisation superficielle de la tumeur.

Le traitement est local, ambulant pendant 6 semaines, pommade au 5FU à 5%, une fois par jour, sous pansement occlusif.

Après ce traitement, on note une épithélialisation sous pommade aux antibiotiques et aux corticoïdes.

La biopsie contrôle confirme la guérison histologique.

6 ème Cas Mr V... 88 ans, Marin.

Depuis 20 ans, formation insensible de plusieurs tumeurs ulcérées sur la tête, augmentant en taille et qui, jusqu'alors, ont toujours récidivé, en dépit d'une radiothérapie intense (environ 38000 r)

Le diagnostic clinique est "épithélioma baso cellulaire multiple (ulcus rodens sur le front et les tempes, ulcustérébrans dans la région nasale droite)

Le diagnostic histologique, après excision au niveau de la région nasale, confirme : " carcirome baso cellulaire indifférencié."

L'indication au traitement est poséedevant l'impossibilité d'opérer

à cause de l'étendue des lésions

traitement antérieur aux rayons

âge avancé.

Le traitement est local; par le 5FU à5%, pendant 16 semaines au total, I fois par jour sous pansement occlusif.

Après traitement il y a une nette amélioration clinique avec épithéliclisation partielle à partir du bord de la tumeur.

La biopsie contrôle, faite après 6 semaines, note la persistance de foyers tumoraux.

7 ème Cas Mr P...87 ans est adressé pour une épithéliomatose baso cellulaire multiple affectant :

la région molaire gauche: ulcération de 1,5 cm de diamètre avec bourrelet, de perles caractéristique.

L'angle interne de l'oeil droit: petite ulcération de la taille d'une lentille

la joue droite : lésion papuleuse de 0,5 cm de diamètre

le menton et la région malaire gauche sont aussi le siège de petites lésions.

l'épaule gauche; lésion papuleuse de 1cm de diamètre, pigmentée.

Le cytodiagnostic pratiqué sur les lésions de la pommette gauche et de l'épaule gauche confirme le diagnostic d'épithélioma baso cellulaire. Le malade est traité par des applications biquotidiennes de 5 FU onguent à 5% sous pansement occlusif.

Après un mois de traitement, on note une amélioration notable de toutes les lésions, en particulier de l'ulcération de l'oeil droit et un effacement de la lésion de la joue droite.

-ANALYSE DES RESULTATS CLINIQUES-

Depuis l'utilisation du 5 FU, tant à titre expérimental, qu'à une échelle thérapeutique courante, on constate une similitude de résultats pour les différentes affections épithéliomateuses envisagées. Ceci nous amène à faire quelques commentaires, en envisageant également le cas d'autres lésions cutanées, non rapportées dans les observations cliniques précédentes.

Nous étudions donc successivement :

- D'une part les carcinomes confirmés,
- épithéliomas baso cellulaires
- épithéliomas spino cellulaires
- épithéliomatose multiple
- D'autre part les dermatoses précancéreuses
- kératoses séniles et actiniques
- maladie de Bowen
- Radiodermite
- kératoacamthomes

auquels nous ajouterons

- les leucokératoses
- les métastases cutanées des cancers viscéraux.

1) Epithéliomas confirmés.

cliniquement ou histoligiquement

A) épithéliomas baso-cellulaires

Il est admis maintenant que le 5 fluoro uracile à 5% sous forme d'onguent est une thérapeutique de valeur pour les carcinomes baso cellulaires. Mais il conviendra de bien différencier les deux formes: superficielle, et profonde ou nodulaire(obs n°5- n°11). Les observations cliniques que nous rapportent les différents auteurs sont toutes plus ou moins concordantes, elles ont été faites à partir de biopsies effectuées avant, pendant et après traitement, d'une part pour déterminer la nature du carcinome en question, d'autre part pour suivre l'action thérapeutique du cytostatique (ulcération, nécrose, puis régénération, se succèdent avec une chronologie régulièrement retrouvée dans toutes les observations). A ces trois phases correspondent des stades histologiques précis, lesquels sont beaucoup plus nets avec les baso-cellulaires superficiels, même étendus, qu'avec les baso cellulaires nodulaires. Car il faur insister sur le fait que, dans certains cas de cancers nodulaires la disparition des nodules est incomplète même après plusieurs séries de traitement (50 voire 60 applications de 5FU à 5%)(obsn° 14).
Ceci est confirmé par les échecs cliniques observés (obs. n°5 - n°11)

Pour une éradication totale d'un épithélioma baso cellulaire superficiel, il faut compter en moyenne de 20 à 30 applications, celles-ci se faisant la nuit de préférence, sous pansement occlusif.

En conclusion:

Le 5FU appliqué localement (avec curetage soigneux de tous les tissus nécrosés entre chaque application et sous pansement occlusif) n'est pas le traitement de choix de tous les baso cellulaires, nodulaires en

particulier qui répondent mieux aux autres thérapeutiques.

Les épithéliomas baso cellulaires de petite taille (1 à 2 cm de diamètre) constitueraient une indication chirurgicale de choix. Cependant selon la topographie (angle du philtre nasopalpébial, ailes et dos du nez, conque de l'oreille) le traitement topique semble être indiqué car la chirurgie demande une grande adresse et la radiothérapie peut entraîner une radiodermite, séquelle fréquente au voisinage du tissu ostéocartilagineux.

Les cas justiciables sont donc:

Les cancers superficiels particulièrement étendus ou multiples, donc difficiles à traiter par électrocoagulation ou chirurgie. Dans cette forme de cancer, le traitement par radiothérapie, risque de transformer une lésion relativement bénigne en radiodermite précancéreuse, pouvant aboutir à une tumeur maligne. Ce danger ne semble pas exister avec le 5 FU qui présente de plus en plus un intérêt esthétique.

Les rechutes ou récidives de baso cellulaires après éradication, ou chirurgie, dans la mesure où les récidives répondent aux critères cités précédemment.

Il peut également exister des récidives après traitement au 5FU, (obsn°17), dans ce cas, rien ne contr'indique sa répétition qui est simple, et, en général, bien accepté par le patient.

Mais l'on peut affirmer que le 5 FU ne peut-être retenu pour toutes les tumeurs malignes(comme nous allons le voir), seuls les épithéliomas de petite dimension et superficiels, en justifieraient le plus l'application. .

B) Epithéliomas spiro cellulaires.

Qu'ils soient primaires, ou qu'ils constituent une dégénérescence d'une maladie de Bowen, d'une kératose seule ou actinique, d'une radiodermite

es cancers spiro cellulaires ne répondent pas en général positivement à l'ac-
ion du 5FU. Cette constatation fait l'unanimité des auteurs, et est confirmée
ar nos observations cliniques (obs N° 1 n°22).

Ces carcinomes sont souvent très largement disséminés, prolifèrent
ans cesse, et constituent, tant par leur siège souvent gênant et leur multiplici-
é, une mutilation que la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas à même de
allier. Survenant de plus chez des personnes âgées, dont létat général est
ssez précaire, on préfère souvent la chimiothérapie locale, en particulier le
FU. Celui-ci s'est révélé efficace mais uniquement pour les localisations
in situ).

Par ailleurs, l'action de la drogue peut se limiter en surface et
donner des illusions dangereuses de guérison, alors que l'histologie révèle la
persistance en profondeur, d'une prolifération épithéliomateuse. On a noté par
ailleurs, que ces carcinomes réagissaient à façon plus intense au 5FU en appli-
cations locales, que ne le font les lésions précancéreuses; la réaction inflam-
matoire y est plus importante, mais la guérison, lorsqu'elle est objectivée (le
plus souvent uniquement de façon clinique) est satisfaisante, et la cicatrice
minime).

Différents auteurs font état de résultats favorables obtenus par ap-
plication combinée de 5FU précédé de mesures chirurgicales, ou inversement
ch nochirurgie.

De toute manière, le 5 fluoro uracile, en onguent, pour ce type de
néoplasme cutané, n'a une action radicale, du moins certaine, que sur des for-
mes débutantes superficielles. Dans les autres cas, il n'a bien souvent qu'un
effet et un bénéfice psychologiques

C) Epithéliomatose multiple.

Ces lésions sont fréquentes, secondaires à des expositions solaires ou à l'action de certaines substances chimiques (arsenic), multiples également, siègeant le plus souvent sur le visage; elles ont été traitées efficacement chez des malades dont nous avons étudié les dossiers, l'un de ceux-ci avait d'ailleurs reçu (obs n° 3) une radiothérapie antérieure.

Le 5fluoro uracile en topique trouve, donc ici, une indication supplémentaire, et positive, chaque fois qu'il s'agit de formes débutantes dans la dégénérescence. Il représente par ailleurs un avantage esthétique par rapport à d'autres méthodes; radiothérapie et chirurgie en particulier, qui provoqueraient degros délabrements pour le malade, étant donné la localisation élective au visage, et le caractère multiple de cette dermatose maligne.

II) Dermatoses précancéreuses.

A) les kératoses séniles et actiniques -lésions cutanées préepithéliomateuses.

9 cas ont été observés, dans le cadre de notre étude dont:

- 6 résultats très positifs, deux ayant été primitivement traités par neige carbonique.

- I cas pour lequel le traitement par le 5 FU s'est révélé insuffisant.

- 2 échecs : l'un dû à un arrêt thérapeutique pour intolérance, l'autre par dégénérescence secondaire de la kératose en épithélioma baso cellulaire nodulaire.

Les kératoses séniles et actiniques sont bien souvent l'indication de choix du 5 fluoro uracile. Cette proportion a été retrouvée par la majorité des auteurs qui préconisent, pour une destrction complète des lésions, entre 20 et 30 applications du topique.

En fait, ces chiffres sont fonction du siège des kératoses (très souvent mains, visage, plus rarement avant bras, et cuir chevelu) et de la possibilité, donc, selon cette topographie, de traiter ou nonsous pansement occlusif, auquel cas, les résultats peuvent être plus longs à obtenir.

Parmi ces kératoses, un certain nombre sont certainement au stade préépithéliomateux ou au début d'une dégénérescence (en spirocellulaire ou baso cellulaire profond), mais il faut bien tenir compte de l'activité prouvée du 5 FU, sur toutes les formes débutantes ou "in situ", donc de ne pas hésiter à employer cette chimiothérapie.

B) Maladie de Bowen cutanée.

D'après nos constatations personnelles, cette affection semble bien répondre au 5 FU local (obsn° 7-8-2-1-), le seul échec enregistré(obsn°22), sur les 4 cas considérés, est dû à une dégénérescence de cette lésion en épithélioma spiro cellulaire dont nous avons vu la résistance au cytostatique que nous étudions.

Environ une vingtaine d'applications, comme dans les épithéliomas baso cellulaires superficiels et les kératoses, sont nécessaires pour arriver à une guérison sinon totale, du moins clinique.

La majorité des auteurs aboutit aux mêmes constatations.

C) Radiodermite.

Qu'elle survienne après une irradiation professionnelle ou thérapeutique, l'ensemble de ces lésions s'apparente au processus connu du vieillissement cutané de la kératose sénile. Sur cette radiodermite vont se développer épithéliomas spiro cellulaire, états précancéreux de sarcommes douteux

Dans notre observation n° 16, la radiodermite du cou secondaire à une irradiation thérapeutique pour syringomyélie, ne semble pas avoir été

nfluencé favorablement par le 5 fluoro uracile mais peut-être était-elle le siège d'une dégénérescence déjà évidente histologiquement.

Lorsque celle-ci existe, on peut dire que le 5 FU ne sera efficace qu'au stade initial de cette tranformation maligne. Mais avant de procéder aux applications , il convient d'évaluer les réactions individuelles de chaque patient au topique, car la localisation des lésions est un facteur non négligeable. Cette évaluation par concentration progressive, est nécessaire devant les grandes variations d'altération et la fragilité, toute particulière, d'une peau lésée par les radiations.

D) Kératoacanthome

Les rapports des auteurs sont peu nombreux et personnellement nous n'avons pas relevé de cas.

Une étude sur 15 dossiers a été rapportée par JM de Moragas, 6 hommes, 9 femmes entre 38 et 80 ans, tous porteurs de lésions allant de la tumeur typique avec cratère central, àla lésion macronodulaire , parfois ulcérée, mais toujours avec dépression centrale.

Dans 12 cas, guérison complète en 3 à 5 semaines (application quotidienne, sous pansements occlusifs, après curetage soigneux des tissus nécrosés entre chaque application) sans récidive, sur une période allant de 12 à 18 mois. La cicatrisation est complète et esthétique, les résultats obtenus meilleurs qu'avec les autres thérapeutiques (dérivés de la colchicine , neige carbonique, nitrogène liquide ou électrocoagulation suivie de curetage). Sur les deux échecs , traités ultérieurement chirurgicalement, l'examen histologique n'a pas permis de dire s'il s'agissait d'un épithélioma spiro cellulaire.

Avec le 5 FU, la disparition des kératoacanthomes avec réépithélialisation totale et esthétique, serait plus courte que la régression spontanée

qui est une évolution classique (mais peut-être aussi ne constitue-t-il aussi qu'un processus d'accélération de cette régression).

Le 5FU aurait une action sélective sur la région tumorale, provoquant parfois également une irritation des tissus de voisinage. Il devient alors évident d'interrompre le traitement et de le remplacer surtout en zone péri lésionnelle par une association dermocorticoïde avec ou sans couverture antibiotique.

III) Autres cas.

A) Leucokératoses.

Nous n'en possédons qu'un exemple avec de bons résultats (observ. n°-13), chez un malade qui avait présenté deux récidives antérieures après traitement par podophylline et colchicine.

Ces localisations muqueuses sont justiciables du 5FU local mais le traitement y est plus long (17 semaines dans le cas considéré, soit une cinquantaine d'applications) compte tenu de la nécessité d'une concentration moins forte du produit, d'un temps d'application moindre (3 ou 4 h au lieu de 12 h), de la survenue fréquente de phénomènes douloureux, enfin, de la difficulté des pansements (localisation orales).

Dans les néoplasies du plancher buccal, on utilise le 5 FU par voie intraartérielle carotidienne ou temporale superficielle; cette chimiothérapie est actuellement indiquée pour préparer une chirurgie curative, les taux de survie étant triplés lorsque le délai qui sépare les deux traitements passe de 1 mois à 8 jours. Le 5FU a également été testé dans les leucokératoses de la vulve, du vagin, avec succès semble-t-il sans récidive au bout de 6 mois; certains auteurs font état de 6 guérisons sur 10 patients présentant des tumeurs du pénis et des lèvres.

B) Métastases cutanées de cancers viscéraux.

Un auteur (Lombard Bosh) rapporte une observation de 3 échecs et d'une guérison partielle de métastase secondaire de carcinome mammaire, sur le thorax et sur le dos.

Nous n'avons pas de cas à présenter.

En Résumé:

D'après les quelques commentaires que nous avons fait à partir de nos observations propres et de celles des auteurs, il apparaît que le 5FU en application locale trouve son indication:

- principalement dans les kératoses séniles et actiniques
- mais aussi dans les épithéliomas baso cellulaires superficiels
- les épithéliomas spiro cellulaires "in situ"
- la maladie de Bowen cutanée.

La radiothérapie pourrait traiter de tels cas, mais la cicatrisation, les télangiectasies inesthétiques sont autant d'inconvénients. Le 5fu topique, s'est révélé efficace, dans de nombreux cas, et le résultat cosmétique y est; indubitablement, meilleur.

Le 5FU onguent ne prétend pas remplacer la radiothérapie ou la chirurgie comme traitement électif chez la majorité des patients, mais il constitue un adjuvant utile. Ainsi il pourra être appliqué, sans danger, sur des tumeurs superficielles récidivantes, même en présence d'une cicatrisation étendue provenant d'une première irradiation.

Inversement une tumeur résiduelle ou récidivante, après chimiothérapie locale, pourra être irradiée sans danger aux doses normales, sans qu'il y ait retard de guérison ou risque supplémentaire de nécrose ovasculaire.

Ainsi le 5FU se révèle interessant par :

- ses résultats esthétiques (appréciables surtout dans les kératoses qui prédominent sur les parties découvertes et sur le visage) avec cicatrisation rapide en 10 à 20 jours après l'arrêt des applications.

- son efficacité dans toutes les lésions superficielles et sa capacité de révéler des lésions infracliniques.

- mais aussi par sa commodité d'emploi.

ETUDE CRITIQUE.

1) Les effets du 5 fluoro uracile.

sont déterminés par plusieurs facteurs

- la concentration

- la durée d'application

- les modalités de pansements

- les relations entre taille et localisation de la tumeur

A) La concentration.

L'intensité et l'étendue des réactions sont progressivement plus marquées avec des concentrations accrues de 5FU, les effets de la régression tumorale sont du même ordre avec les concentrations à 5% et 20%, n'en diffèrent, pour cette dernière, que les réactions, au niveau de la lésion et en périphérie de celle-ci, qui sont plus intenses.

En fait la concentration optimale celle que les auteurs ont rapporté comme étant la plus utilisée, est nous l'avons vu , celle à 5%. Nos observations confirment ce choix, sauf pour la leucokératose du gland , pour laquelle a été choisie une concentration plus faible (0; 5 %) en raison de la fragilité cutanée à ce niveau.

B) La durée d'application.

Elle ne peut-être fixée d'avance, est fonction de la nature tumorale

et de la localisation.

En règle générale, la durée thérapeutique est de 3 à 5 semaines pour le visage et le tronc, prolongation de 6 à 8 semaines pour les extrémités (dans tous les cas où la thérapeuthique par le 5 FU est positive)

Dans le cas de lésions précancéreuses, on a remarqué qu'on ne pouvait s'attendre à de bons résultats si les applications ne s'accompagnaient pas d'une réaction inflammatoire étendue avec érosion et nécrose, et pour les dermatoses cancéreuses d'une ulcération. La cicatrisation de celle-ci s'obtient en 15 à 20 jours par simple application de pommade corticoïde.

Pour les auteurs, comme dans les observations que nous avons rapportées, le résultat obtenuest très esthétique (obs n°8 - 16, 17, 21.) : cicatrice souple avec quelquefois érythème (obsn°26)télangiectasies ou pigmentation périlésionnelle résiduelles, en tout cas le résultat est meilleur à ce point de vue qu'avec les autres thérapeutiques.

C) les pansements.

Dans la majorité des cas, le 5FU onguent, a été utilisé en application quotidienne (1à2 fois par jour) ou tous les 2 jours (à raison de 3 applications par jour) pour les cas que nous avons étudiés, pour les auteurs, la moyenne d'application est de 2 fois par jour.

Deux techniques sont utilisées: traitement "ouvert" dont les indications sont rares, et traitement occlusif.

1) Traitement ouvert.

Application de 5 fluoro-uracile au même rythme, sans recouvrir la surface traitée d'un pansement. Cette méthode serait surtout valable dans les dermatoses précancéreuses, avant tout lésions superficielles (obs n°2) mais non dans les cancers cutanés .

D) Relation avec la taille et la localisation de la tumeur.

Les lésions cancéreuses et précancéreuses étendues répondent moins bien à l'action au 5FU ou tout au moins prolongent la durée du traitement, d'autant plus que cette extension se fait en profondeur, nous en avons déjà expliqué les raisons.

Les carcinomes des muqueuses répondent rarement au topique étudié, par contre ceux du visage, surtout du tronc, des extrémités, à un degré moindre, et les dermatoses précancéreuses, de même siège, y sont beaucoup plus sensibles.

11) Effets secondaires et cimplications.

Ils se sont manifestés à diverses reprises et entravent assez souvent le processus positif de la chimiothérapie locale par le 5FU, pour en faire un facteur restrictif, non négligeable, de celui-ci.

A) la réaction inflammatoire.

Elle constitue une évolution normale, et témoigne de l'efficacité du 5 FU, mais elle peut également prendre une telle intensité qu'elle impose l'arrêt du traitement, toutefois, la subjectivité du malade, le terrain cutané initial (les dermatoses préexistantes sont exacerbées sous 5 FU) la localisation tumorale (les terrains muqueux sont plus sensibles) sont autant de facteurs a considérer dans cette réaction.

Erythème assez intense, localisé, sensation de cuisson voire de brûlures, quelquefois érosions, nous ont amené à interrompre le traitement au 5FU 1 fois temporairement (obs n°11) et 1 fois définivement (obs n°4) ;(décision d'ailleurs prise par le malade lui même).

De toute manière l'érythème est toujours présent et les sensations douloureuses qui l'accompagnent ne sont en général pas un motif suffisant

d'abandon de la thérapeutique, elles sont souvent d'ailleurs bien contrôlées par les antihistaminiques.

B) La réaction de contact.

Plus fréquente lors de nos propres observations, puisqu'elle inter = esse 4 cas (obs n° 5-10-18-19) et a imposé l'arrêt définitif du 5FU dans 2 cas obs n° 18-5)

Elle se manifeste entre la 5ème et la 10ème application (plus précocément semble-t-il pour les auteurs, 2ème et 3ème). L'eczématisation, qui en est la principale manifestation en dehors des brûlures et des algies, est souvent très intense.

C) La réaction photosensibilisante.

Nous n'en avons pas l'expérience dans nos dossiers, toutefois les malades étaient vivement invités, en période estivale à se munir d'une crème écran solaire (Roc) et d'éviter les expositions.

D) D'autres effets. secondaires.

Une leucopènie à 3500 GB, s'est manifestée chez une de nos malades, mais on ne sait quelle part attribuer au 5FU, compte tenu de l'état général de la malade, dans cette évolution secondaire. (obs n° 3)

Les contrôles hématologiques, effectués lors de chaque traitement, n'ont jusqu'ici révélé aucune toxicité dans ce domaine. (mêmes observations des auteurs).

D'une manière générale, trois types de complications peuvent obliger à suspendre où à interrompre le traitement:

- une réaction inflammatoire étendue avec un rayon d'extension de plus de 10 cm à partir du centre de la tumeur.

- une hémorragie par nécrose avasculaire (très rare avec le 5FU)

- une augmentation de la taille de la tumeur.

2) Traitement occlusif

La pommade au 5 FU est étendue sur la surface malade, et recouverte par une feuille de plastique étanche à l'air, ou tout autre couche imperméable de nature variable, (blanderm occlusif par exemple) . Les pansements sont renouvelés selon les indications initiales, 1,2 ou 3 fois par jour, et la majorité des auteurs insiste sur le fait de procéder, avant chaque renouvellement, à un nettoyage soigneux de la peau (abblation par simple effleurage de la partie ulcérée et nécrotique)

Cette méthode occlusive est particulièrement indiquée pour les néoplasmes cutanés, l'usage d'un tel pansement augmenterait le nombre de résolutions tumorales avec accélération de la réaction.

- TABLEAU-

Nature des lésions	Nombre cas	Bons et AB. résultats	Résultats insuffisants	Echecs	%bons résultats
Epi. baso C. Superf.	6	4		2 (intol.)	66%
profond	3		I	2	0%
épithélioma Spino Cellul.	I			I	0%
épithéliomatose	6	5	I Arrêt prématuré	I	83 %
kératoses séniles actiniques kératoses préépithéliomateuses	9	6	1	2	66%
Maladie de Bowen CUTANEE	4	3		1	75%
Leucokératose	1	I			100% mais nous n'avons qu'1 obs.
Radiodermite	1		I		0%

Au total 26 malades
31 lésions.

Ce tableau statistique de nos propres observations à partir de dossiers, concorde avec les résultats rapportés par les auteurs, les paramètres (nature des lésions, nombre de cas) étant à peu près les mêmes.

Les échecs enregistrés dans le cas d'un Bowen et d'une kératose préépithéliomateuse, résultent dans la dégénérexcence secondaire de ceux-ci, respectivement en spiro cellulaire et épithélioma baso cellulaire profond.

Quant aux résultats insuffisants observés, ils se superposent à ceux publiés jusqu'alors, à savoir, l'inefficacité très grande du 5FU sur les formes néoplasiques profondes (spino cellulaire, épithéliomas modulaires) ou dermatoses précancéreuses qui ne sont déjà plus au stade "in situ", donnant, dans un premier temps, une amélioration temporaire sous chimiothérapie au 5 FU, puis récidivant de plus en plus fréquemment nécessitant alors l'électrocoagulation ou la chirurgie. obs n°5 18-11-9).

Très bons résultats donc :

- sur les épithéliomas baso cellulaires superficiels
- les épithéliomatoses multiples
- les kératoses préépithéliomateuses
- la maladie de Bowen

Notons également les résultats très encourageants obtenus avec le 5FU topique, sur les lésions préalablement irradiées, électrocoagulées, ou ayant récidivé, même après un premier essai chimiothérapique (obs n°1-12-23 - 19-16-17-)

La majorité des patients n'a pas été revue depuis 1 ou 2 ans. Nous pouvons donc considérer ces résultats comme acquis (à moins d'un décés du malade, étant donné la moyenne d'âge de ceux-ci.)

-CONCLUSION -

La chimiothérapie locale par le 5 Fluoro uracile apparaît comme une possibilité thérapeutique non négligeable, pour certaines tumeurs cutanées précancéreuses ou déjà malignes.

Nos observations personnelles concernent 26 malades qui présentaient des lésions variées et pour lesquelles l'efficacité du 5FU s'est révélée inégale, suivant le type de tumeur considéré.

-Epithéliomas baso cellulaires

Action très nette(4 cas sur 6) sur les formes superficielles, dans un délai de 2 à 3 semaines.

échec pratiquement total (2 cas sur 3) dans les formes profondes ou nodulaires.

- Epithélioma spiro cellulaire (un cas qui avait récidivé après les thérapeutiques classiques)

inefficacité totale de l'onguent au 5FU.

- Epithéliomatose multiple (lésions superficielles), 5 bons résultats sur 6 malades traités

- Kératoses séniles et actiniques,6 guérisons sur 9 malades traités.

- Maladie de Bowen : 3 cas guéris sur 4.

-Leucokératose. 1 cas ayant évolué favorablement sous traitement par le 5FU;

- Radiodermite : inefficacité du topique sur le cas considéré.

La pommade a été utilisée, dans la majorité des cas, sauf pour les muqueuses, plus fragiles, à la concentration de 5%. les applications étaient uni ou bi-quotidiennes, sous pansement occlusif le plus souvent, chaque application étant précédée d'un nettoyage soigneux du tissu nécrosé.

Des réactions d'intolérance, allergie de contact, photosensibilisation, réaction inflammatoire- se sont produites dans quelques cas et ont imposé l'arrêt du traitement . A l'activité carcinologique, s'est ajouté . un résultat esthétique, particulièrement net dans les kératoses.

Les observations de la littérature que nous avons rapportées, montrent des résultats superposables aux nôtres, et permettent de conclure que la pommade au 5FU est indiquée lorsque les lésions sont superficielles et ne peuvent être traitées par des méthodes classiques, soit en raison de la localisation ou de l'état général du malade, soit du fait de l'échec antérieur de ces thérapeutiques.

- Le 5 fluoro-uracile reste un traitement particulièrement efficace des kératoses séniles, actiniques, préépithéliomateuses.

- L'action est intéressante sur
  - les épithéliomas baso cellulaires superficiels
  - les épithéliomatoses multiples
  - la maladie de Bowen

- Par contre l'efficacité est discutable sur:
  - les épithéliomas baso cellulaires nodulaires
  - les radiodermites
  - les leucokératoses

Enfin l'action est nulle sur les épithéliomas spino cellulaires.

L'utilisation de cette thérapeutique est valable à condition:

- d'en bien poser les indications
- d'user de techniques bien codifiées (pansements en particulier)
- de tenir compte des effets secondaires qui sont réels, mais ne doivent pas être exagérés.

- BIBLIOGRAPHIE -

- ALMEIDA GONCALVES.
5 FU ointment in the treatment of skin tumors and kératoses.

- ACHTENG, VAN COST, LEDOUX, CORBUSIER.
5FU ointment in the treatment of basal cell épithéliom, Dermatologica (basel) 140, SUPPL. I, S 59-64.

-BOLLAG, W.
(Basle) the place of 5FU in expérimental and clinical Cancer chémothérapy.

- ERLANGER M., NARTZ, OTT.
(Zurich, Basle) Cutaneous absorption and u rinary excretion of 6-14-C-5 FU ointiment applicated in and ointement to healthy and diseased human skin. T R Rome 1968.

DILLAHA CI et COll.
Treatment of actinic kératoses with topical fluoro-uracile chemical record and annals 1966 59 P; 505-509.

DILLAHA CJ, ANSEN G, HONEY COTT.
Further studies with topical 5 fluoro-uracil. Arch jein 92-410-417.

BELISERIO. JC.
Two years expérience with topical cytotoxic therapy for cutaneous cancer and precancer. Cutis 6- 293-304 401-412 (1970)

DE MORAGAS JM. and GIMENEZ, CAMARASA.
5 fluorouracil ointment in tumors of the skin dermatologica (Basil) 140- Suppl. I, S, 65-74.

EPSTEIN E.
Treatment of precancerons dermatoses with topical 5 fluorouracil. Aesthet Ned 18- 153-156.

EAGLSTEIN W M et Coll.
Fluorouracil nechanism of action in human skin and actinic kératoses. Arch Derm 101 132-139.

STCRCK N and F. CTT.
5 Fluoro-urazil als lokaltherapeutikum bei Prakanzerosen und Karzinomen der haut
Schweiss med. wschr. 101- 1243- 1284.

STCLL HL J. and KLEIN E.
Tumors of the skin XI effect of occlusive dressing on the local administration of 5 fluorouracil to superficiel basal cell carcinomo.
J. Invest Derm.

STCLL HL. KLEIN E and CASER.
Tumors of the skin VII
Effects of varying the concentration of locally administred 5FU on basal cell carcinoma.
5.invest Derm 49-n°3 P; 219- 224.

P. TENINE R. SAFARIAN.
Epithéliomatose baso cellulaire multiple en cours de traitement par 5 fluoro-uracile onguent.
Bull Soc. FR. Derm. et Syphyl tome 77 n°1.

J. THIVCLET, M. CHABANCN et H, PERROT.
utilisation de la pommade au 5 Fluoro-uracile.Indications et limites
Bull. Soc. Fr. Derm et Syphyl tome 77 n°1.

WATGASSER. H.
Tr Rome 1968.

WALDORF.
Cells lesions of mycosis fungeoide lymphoma follouring thérapy
cancer 21 264.

IPPEN. H.
The protection effect and pharmaceutical properties of 5FU externa.
TR Rome 1968.

JANSEN GT. DILLAHA CJ. and HONETCUTT WM.
Bowenoid conditions of the skin treatment with topical 5 FU.
Southern med. j 60 P; 185.

KING GM,
The place of chemotherapy with 5% 5FU cintment in the treatment of maligne discose of the skin.
T r. Rome 1968.

KING GM.
Chemical treatment of skin cancer
Brit. Med. I n° 3 5563- P; 495-496.

KLEIN E. STOLL HL, MILLER E, MILGROM M. and BURGESS.
The effects of 5 FU ointment in the treatment of néoplastic dermatoses
Dermatologica (Basel) 140 suppl. I, S 21-33 (1970)

KLOSTERMANN GF.
Effects of 5 FU ointment on normal and diseased skin histological findings and deep action.

KLOSTERMANN GF.
Basal cell carcinoma of large dimension remark on the discussion.

LIOMBART. BOSCH.
Preliminary experience with 5fu ointment in the treatment of néoplasia and précancerons lésion ofthe skin.
Dermatol. 82-89.

EBNER H.
Treatment of skin épithéliomas with 5 FU ointment . Influence of thérapeutic désign on recurrence of lésions.
TR; Rome 1968.

ESPINOSA JA. and CHOMBART D.
expériences in the treatment of cancerons and précancerons lésions of the skin xit. 5 FU ointment.
Tr. Rome 1968.

FULTON JAMES E, CARTER. DM. and HORLEY, HAMY J.
Treatment of Bowen s discase with topical 5 FU under occlusions.
Arch Derm 97 (feb) P 178-180.

GODDARD AR.
the treatment of superficial actini kératoses with topical 5FU.
XIII Gong Int Munich 1967.

GRUPPER C. (Paris)
Treatment of kératocauthomas by local applications of the 5 fluorouracil ointment.

GOLDMAN L. and CD.
onychodystophy after topical 5 FU.
Arch Derm. 1963 88 P. 529-530.

HARRY L. WILLIAMS RM.
Topical 5 FU for actinic kératoses.
Geriatrics july 1968 P. 115-117.

HONEYCUTT. WM. DILLAHA CJ. and JANSEN GT.
An effective agent in the treatment of multiple actinic kératoses and some superficial malignant discases: topical 5FU.
XIII Cong. Inf. Munich 1967.

LEGCRN.
Radiodermite des mains, Paris 1974.

MARSHALL J.
Treatment of solar kératoses with topically applied cytostatic ogents.
Br. J. Derm. 80 1968 p. 540-542.

MIDANA A. and LEIGHEB G.
5% FU ointment in the treatment of benign and malignant skin lé-
sions. Tr. Rome 1968.

MCRAGAS JM.
5 FU. ointment in tumors of the skin.

CTT. F. EICHENBERGER- DE BEEP H und STERCK H.
The local treatment of precancerons skin conditions with 5 fluoro-
uracil ointment.
Dermatologica (Basel) 140sppl. I, S, 109-113.

REYMANN F.
Treatment of basal cell carcinoma with 5 Fluoro-uracil ointment
Tr. Rome 1968.

SCARPA C. (Rome):
Summary of our trial with 5 fluoro-uracil ointment on the treatment
of basal cell epithélioma and sénile kératosis.
sans w n Unterward response with topical fluorouracil.
Arch. Derm. (chic) 97, 14-22.

CTT F.
Dermatologica (Basel) 142-276.

K GRUNDER und F. LCYH.
Lokale behandlung von hauttumoren
"Der hautarzt" 23, Jahgaus, 5 heft, S 217-221.

JAMA.
Vol. 216- N°9.

H. GUEGUEN.
Intérêt de l'utilisation d'une crème au 5 FLUCRO-uracile, dans
le traitement des épithéliomas cutanés baso-cellulaires des sujets
âgés.
Bull. Soc. Franc. Dermat. Tome 78 n°6.

Vu le Président de Thèse

P. DEGCS

Vu le Doyen de la Faculté

FCURNIER

Vu et Permis d'imprimer le Recteur de l'Académie

R. MALLET